

Comunicazione interna

**NEURONI CHE PRODUCONO SOSTANZE IMMUNITARIE, CELLULE IMMUNITARIE
CHE PRODUCONO ORMONI E NEURORMONI, CELLULE ENDOCRINE
CHE PRODUCONO SOSTANZE IMMUNITARIE E NEUROTRASMETTITORI.
VIAGGIO ALLA SCOPERTA DELLA GRAMMATICA E DELLA SINTASSI DEL CORPO**

di Francesco Bottaccioli*

Gli organismi viventi, e quelli animali in particolare, presentano una grande diversità interna. Tessuti e organi molto dissimili (basti pensare al cervello, al fegato, alla pelle) convivono nello stesso organismo. Questa diversità come riesce a formare un'unità? Per molto tempo, la medicina e la filosofia hanno invocato principi immateriali (anima, principio vitale) per spiegare l'unità di questa grande diversità. Successivamente, si è pensato di trovare l'unità nelle cellule e nel DNA. L'organismo è una entità unitaria, si dice, perché è composto dagli stessi mattoni fondamentali: cellule e geni. Una risposta che spiega poco, perché per trovare l'unità elimina la diversità. Non risponde cioè al quesito: come stanno insieme fegato e cervello e cioè due organi composti da cellule molto diverse e da un'espressione genica decisamente dissimile? La ricerca più recente cerca l'unità nella comunicazione interna.

Che tipo di comunicazione si stabilisce tra i vari reparti dell'organismo? Che lingua si parla dentro un vivente? C'è una lingua unitaria o predominano le lingue locali?

Recentemente su *Proceedings of National Academy of Sciences*, la rivista dell'Accademia delle scienze degli Stati Uniti, è stato dimostrato che i neuroni possono produrre interferoni alfa e beta. Quindi cellule nervose possono produrre sostanze immunitarie.

Gli interferoni infatti sono prodotti da diverse classi di cellule immunitarie, ma, come dimostra lo studio, all'occorrenza anche i neuroni possono liberare queste sostanze che sono molto utili nel combattere le infezioni virali.

La scoperta fa seguito alla dimostrazione, vecchia ormai di anni, della produzione nel cervello di altre sostanze immunitarie collettivamente battezzate neurochine, che significa citochine nervose. Che ci fanno queste sostanze nel cervello? Lo difendono dai patogeni, si dirà. Certo, ma non solo. Anzi, il ruolo fondamentale di queste sostanze sembra essere quello di promuovere la crescita e la riparazione di tessuto danneggiato, funzionando cioè come fattori di crescita.

Le stesse neurochine sono state però trovate anche in tessuti non nervosi: nel muscolo scheletrico, nel muscolo cardiaco, nella placenta.

Se poi si allarga lo sguardo si vede che anche le cellule immunitarie non si limitano a produrre sostanze immunitarie, ma possono produrre sostanze nervose, come i neurotrasmettitori e i neurormoni, e che le cellule endocrine possono produrre sostanze immunitarie e nervose. Infine, anche le cellule più "umili", come le epiteliali, le adipose e le connettivali, possono produrre (e producono normalmente) ormoni e citochine.

In breve, la ricerca degli ultimi anni sta identificando la lingua che usa l'organismo umano per stabilire la comunicazione tra cellule, tessuti e organi, strutturandosi così come unità vivente.

È una lingua con una grammatica unitaria ed essenziale, senza sperperi.

La stessa molecola, per esempio l'acetilcolina, può funzionare da fondamentale neurotrasmettitore della memoria e, al tempo stesso, come fondamentale segnale per il movimento; oppure, come nel caso della serotonina, fungere da raffinata molecola regolatoria dell'umore e, al tempo stesso, da essenziale regolatore dei movimenti intestinali; oppure ancora trasformarsi, con una semplice reazione chimica, nel suo opposto: da ormone maschile a ormone femminile (da testosterone ad estradiolo), da neurotrasmettitore eccitatorio a inibitorio (da glutammato a gaba) e così via.

La sintassi di questa lingua interna segue una regola fondamentale di tutte le lingue: è il contesto che dà il significato alle parole e che struttura le frasi. Fuor di metafora, questo vuol dire che non si

può comprendere l'attività nervosa senza vederla relazionata alle influenze del sistema immunitario e degli altri sistemi. E viceversa.

Emerge in sostanza una visione sistemica dell'organismo umano, la stessa che l'umanità coltiva da tempi antichissimi e che, negli ultimi due secoli, sembrava essersi oscurata.

Per spiegare l'influenza del cervello sul fegato e viceversa, Ippocrate e Galeno parlavano di fenomeni simpatici. Molti anni più tardi, alla fine del XVIII secolo, un gruppo di studiosi francesi che amavano definirsi medici-filosofi, capeggiati da François Xavier Bichat e da Pierre Jean Georges Cabanis, riprese questo concetto sottoponendolo a verifica scientifica. Da questi studi è emersa una visione sistemica dell'uomo e una concezione unitaria della scienza. Purtroppo, nel corso dell'Ottocento e del Novecento, avranno la meglio altre visioni, riassumibili nell'idea del patologo tedesco Rudolf Virchow dell'organismo come "federazione di cellule", vere e proprie entità autonome e autosufficienti (monadi), che si aggregano in un organismo.

La malattia diventa così una patologia della cellula, la terapia sempre più locale, lo sguardo medico sempre più ristretto e parcellizzato, la lingua interna frantumata in mille dialetti.

Ma, nel corso del Novecento, riemerge lo studio del linguaggio unitario del vivente. In queste pagine offriamo un po' di storia e alcuni esempi.

Box. Tutte le parole della lingua interna

Il sistema nervoso comunica utilizzando neurotrasmettitori (noradrenalina, dopamina, serotonina, acetilcolina, glutammato, gaba e altri) neuropeptidi (fattori ipotalamici che attivano gli assi endocrini, come il CRH, TRH, GnRH e altri) neurormoni (ossitocina, vasopressina) neurosteroidi (DHEA e altri).

Il sistema immunitario comunica utilizzando citochine (la famiglia delle interleuchine, quella degli interferoni) chemiochine e sostanze infiammatorie (prostaglandine e leucotrieni). Il sistema endocrino comunica tramite ormoni (sessuali, tiroidei, della crescita e altri).

Ma la noradrenalina è prodotta anche dalle surrenali; il CRH viene rilasciato dall'ipotalamo ma anche dalle cellule immunitarie; la massima concentrazione di serotonina non si ha nel cervello, bensì nella pancia; le cellule adipose sono capaci di produrre citochine infiammatorie, mentre gli ormoni sessuali vengono sintetizzati anche dal cervello. Grammatica unitaria per una lingua che, pur nelle sue specificità locali, viene parlata da tutto il sistema uomo. **(f.b.)**

Dal cervello agli ormoni all'immunità

Sono ormai molte le evidenze scientifiche che dimostrano gli effetti del sistema nervoso sull'immunità. Nell'articolo qua sotto diamo qualche esempio più recente. Ma, per almeno duecento anni, anche chi non aveva dubbi al riguardo si è posto un quesito di fondo: come fa il cervello a influenzare l'immunità?

Le risposte sono arrivate da vari fronti di ricerca. Dall'endocrinologia, dalla neuroanatomia e dall'immunologia.

Dalla ricerca sulla biologia dello stress, iniziata negli anni '30 da Hans Selye e tuttora in corso, è giunta la conclusione che il cortisolo, l'adrenalina e la noradrenalina prodotti in eccesso sotto stress, alterano la risposta immunitaria. Dalla neuroanatomia, con i lavori dei coniugi Felten dell'Università di Rochester, è arrivata la dimostrazione che, negli organi linfoidi (timo, midollo osseo, milza, linfonodi, tessuto linfoide dell'intestino) e cioè nell'ambiente dove maturano e si organizzano le cellule immunitarie, il rapporto tra terminazioni nervose e cellule immunitarie è

strettissimo, più intimo di quello che unisce neurone a neurone, al punto che questi collegamenti sono stati chiamati “sinapsi neuroimmunitarie”.

Infine l’immunologia negli anni ’80 e ’90 ha stabilito che, almeno i linfociti e i macrofagi, possiedono recettori per tutte le sostanze prodotte dal sistema nervoso e che, al tempo stesso, sono in grado di produrre non solo citochine, ma anche neuroormoni.

Le vie di collegamento, quindi, tra sistema nervoso centrale e periferico e immunità ci sono e sono state identificate. “Non c’è niente di misterioso nel rapporto tra il morale (la psiche) e il fisico” scriveva duecento anni fa il medico filosofo Georges Cabanis, in un’opera dedicata a quelle che oggi chiamiamo relazioni psiconeuroimmunitarie, e proseguiva: la cosiddetta influenza del morale sul fisico è nient’altro che “l’influenza del sistema cerebrale sugli altri organi, di cui la sua azione simpatica è capace di eccitare, di sospendere e anche di snaturare le loro funzioni. L’influenza del morale sul fisico è questo; e non può essere niente di più.”

Oggi conosciamo la strada o, meglio, le strade, che segue questa influenza. Ma le domande non mancano. Una tiene banco da tempo: qual è il significato della soppressione dell’immunità in corso di stress?

Ad una gazzella che fugge di fronte a un leone che vuole ghermirlo, la maggiore disponibilità di adrenalina e di cortisolo consente, indubbiamente, una risposta di fuga ottimale, poiché aumenta il battito cardiaco, innalza la pressione arteriosa e quindi fornisce all’animale una maggiore disponibilità di sangue e di nutrienti ai muscoli, impegnati al massimo per garantire una fuga veloce e la salvezza della vita.

Ma perché dovrebbe sopprimere l’immunità, quando la gazzella potrebbe averne bisogno per far fronte a conseguenze, eventualmente non mortali, dell’attacco: per esempio, per riparare una ferita? La spiegazione del paradosso è stata fornita dai lavori di Bruce McEwen della Rockefeller University.

Uno stress acuto, che dura quindi un tempo limitato (che certamente sarà variabile a seconda delle caratteristiche di specie e individuali), ha normalmente un effetto stimolante l’attività immunitaria. Ciò è dimostrabile, sperimentalmente, con la somministrazione di basse dosi di cortisone e di adrenalina, che aumentano la produzione anticorpale e la proliferazione dei linfociti.

Invece, nel medio e lungo periodo, quindi in corso di stress cronico, sia il cortisolo sia l’adrenalina alterano l’attività immunitaria.

Da questo punto di vista quindi, lo stress cronico ha gli stessi effetti sull’immunità della terapia farmacologica a base di cortisone. (*francesco bottaccioli*)

Malattie infettive e aborti spontanei incrementano sotto stress

Studi trentennali di Ronald e Janice Glaser, riassunti in un’ampia rassegna pubblicata su *Nature Reviews Immunology*, dimostrano che lo stress degli studenti durante gli esami oppure quello, ben più rilevante, di persone che assistono malati cronici, deprime e altera l’attività del sistema immunitario rendendolo poco efficiente nel contrastare le infezioni. Sempre i coniugi Glaser hanno documentato che lo stress aumenta la diffusione e la gravità della infezione da herpes virus con dimostrazioni su donne affette da herpes genitale o su anziani affetti da herpes zoster, causato dalla riattivazione del virus della varicella.

Studi controllati dicono che lo stress incrementa la progressione della infezione da Hiv, il virus che causa l’Aids, che ad oggi, su scala mondiale, ha fatto 20 milioni di morti con più di 40 milioni di viventi infetti.

Si è visto che persone sieropositive, con maggior livello di stress e/o con minor supporto sociale, hanno sviluppato Aids con una frequenza tre volte maggiore di quelle che avevano un miglior controllo dello stress e/o un maggior supporto sociale.

A dimostrazione di ciò, recentemente, su *Psychosomatic Medicine*, un gruppo dell'Università di Miami ha documentato che, in persone sottoposte a terapia anti-Hiv, l'aggiunta di una psicoterapia migliora la depressione e riduce la carica del virus che provoca l'Aids. Recentemente su *Proceedings of National Academy of Sciences* uno studio controllato su donne alle prime settimane di gravidanza ha dimostrato che chi aveva un più alto livello di cortisolo aveva anche una maggiore probabilità di abortire spontaneamente. **(f.b.)**

Febbre da stress

La relazione tra stress e immunità, come abbiamo visto sopra, è a doppia faccia, possiamo dire che dipende dal tempo e dalla quantità di ormoni dello stress immessi nella circolazione.

In corso di stress acuto la risposta immunitaria può essere fortemente esaltata.

La febbre e il malessere da stress è un fenomeno che molti lettori avranno personalmente constatato. A chi scrive è capitato di portare il cane dal veterinario per un controllo. Sacha, che vive in campagna in un grande giardino, era molto disturbato dal rumore della città, dallo studio del veterinario sovraccarico di odori non sempre piacevoli, dall'angustia dello spazio. Il veterinario come si accosta, si accorge subito che l'animale era eccessivamente caldo; in effetti Sacha aveva quasi 40° di temperatura rettale. Pensa subito a una infezione, prova ad aprire la bocca dell'animale e, in un lampo (perché Sacha l'aveva già richiusa!), diagnostica una tonsillite (potenza dell'occhio clinico!) con la conseguente prescrizione di antibiotici.

In realtà, il cane stava benissimo. La sua febbre era da stress. È bastato tornare a casa per farla sparire!

Che era successo a Sacha? Il notevole stress aveva presumibilmente incrementato i livelli di noradrenalina e di CRH nel cervello, che avevano attivato i centri ipotalamici di regolazione della temperatura, con meccanismi simili a quelli che registrano un'inflammatione.

Questo legame tra stress e infiammazione è stato indagato da vari punti di vista.

Paul H. Black, immunologo della Boston University, ha raccolto numerose prove a sostegno di questo collegamento, giungendo alla conclusione che l'infiammazione è parte integrante della reazione di stress. **(f.b.)**

Dall'immunità al cervello

Le cellule immunitarie fanno sentire i loro effetti sul sistema nervoso.

A livello cerebrale, le citochine, prodotte dal sistema immunitario, sono in grado di segnalare praticamente in tutti i reparti del cervello, ma, in particolare, nelle aree ipotalamiche e ippocampali. Vediamo i dati di cui disponiamo.

Per la prima volta nel 1975, con i lavori di Hugo O. Besedovsky, venne dimostrato che, nel corso di una reazione immunitaria, si hanno modificazioni endocrine. L'ipotesi formulata fu che dalle cellule immunitarie partissero segnali capaci di giungere fino al cervello e, da qui, agli assi endocrini.

Gli anni successivi hanno ampiamente dimostrato che il gruppo delle citochine infiammatorie, IL-1, IL-6 e TNF- α , sono in grado di indurre modificazioni biologiche rilevanti sia a carico dei principali assi neuroendocrini, soprattutto l'asse dello stress, sia a carico dei più importanti sistemi di neurotrasmissione cerebrale.

L'IL-1 in particolare è un potente attivatore dell'asse dello stress, di quello della crescita e della prolattina, mentre inibisce l'asse tiroideo e sessuale.

Al tempo stesso, è documentata l'azione della IL-1 sui principali neurotrasmettitori, con incremento del metabolismo e quindi del consumo di noradrenalina, dopamina e serotonina.

Inoltre, rilevante è l'azione eccitatoria dell'IFN-gamma, recentemente confermata, sul recettore del glutammato, con possibili effetti di promozione della degenerazione dei neuroni.

Le modificazioni biologiche, appena descritte, prodotte dalle citochine nel cervello, ci spiegano significative modificazioni comportamentali e umorali in corso di infiammazione ma, prima di descriverle, è opportuno completare il quadro con due domande: come arrivano le citochine fin dentro il cervello? Il cervello è solo un bersaglio, oppure è anche un produttore di citochine?

Le citochine seguono due vie: una umorale, che viaggia con la circolazione sanguigna, e l'altra nervosa, il cui segnale viene raccolto e convogliato nel cervello dalle grandi vie di collegamento nervoso, soprattutto dal sistema del nervo vago.

La via nervosa è rilevante per la segnalazione citochinica che parte dall'apparato gastrointestinale, dal fegato in particolare, come luogo cruciale della risposta infiammatoria.

Numerose sono le prove sperimentali che dimostrano la possibilità di bloccare la trasmissione della segnalazione citochinica nel cervello, recidendo il vago sotto il diaframma dei disgraziati animali da laboratorio. Questo vuol dire che la via vagale è fondamentale per segnalare rapidamente al cervello quello che accade in periferia. Al tempo stesso, il vago, dopo aver portato il messaggio al cervello, retroagisce sulla fonte. Ci sono numerosi studi, infatti, che segnalano il ruolo antinfiammatorio del vago epatico efferente (che cioè torna al fegato).

La via umorale è quella che porta le citochine circolanti a contatto con la struttura protettiva del cervello, la cosiddetta barriera ematoencefalica, che però, se non è infiammata, non le fa passare. L'aggiramento della barriera può avvenire in vari modi, tra cui quello di indurre la sintesi di sostanze infiammatorie direttamente nel cervello.

Quest'ultimo aspetto, permette di rispondere alla seconda domanda: il cervello produce citochine? In effetti, è dimostrato che il gruppo delle "magnifiche tre" (IL-1, IL-6, TNF-alfa) viene normalmente prodotto da parte delle cellule microgliali e degli astrociti.

Soprattutto l'ipotalamo, l'ippocampo, il talamo, i gangli della base, (ciò che costituisce un po' la "scatola nera" del nostro cervello) esprimono, normalmente, anche da parte dei neuroni, basse quantità di citochine infiammatorie, le quali quindi entrano nei normali processi di attivazione cerebrale.

Se arrivano robusti segnali citochinici di tipo infiammatorio dall'esterno del cervello, è plausibile che la normale produzione endogena di citochine infiammatorie possa aumentare. Con quali conseguenze? Lo vediamo qui sotto. (*francesco bottaccioli*)

Depressione e malessere da infiammazione

La gravità delle conseguenze sul cervello di un'infiammazione cronica che viene da un'altra parte del corpo, ovviamente, dipenderà dal grado di intensità e dalla persistenza della segnalazione infiammatoria.

George P. Chrousos, autorità internazionale nella neuroendocrinologia dello stress, ha descritto una sindrome, definita "sickness syndrome", che potremmo chiamare malessere, i cui sintomi, elencati in tabella, sono tutti riferibili all'azione delle citochine e degli altri mediatori infiammatori nel cervello.

Box. Il malessere (sickness syndrome) causato dall'infiammazione nel cervello

<i>Sintomi</i> <ul style="list-style-type: none">• Anoressia• Nausea• Fatica• Depressione• Sonnolenza• Mal di testa• Aumentata sensibilità dolorifica (iperalgisia)• Aumento della temperatura (febbre),	<i>Modificazioni biologiche</i> <ul style="list-style-type: none">• Aumento dell'attività metabolica• Aumento delle proteine della fase acuta (PCR e altre) <i>Cause</i> <ul style="list-style-type: none">• Citochine infiammatorie• Altri mediatori dell'infiammazione
---	--

febbre)	
---------	--

Fonte: E. Charmandari, C. Tsigos, G. Chrousos, Endocrinology of the stress response, *Annual Review of Physiology* 2005 ; 67 : 259-84

E' un quadro di grande interesse sia per la sua probabile elevata frequenza tra la popolazione, sia perché segnala la compresenza di alterazioni neurologiche cerebrali, neurovegetative e umorali: nel caso specifico, viene indicata una alterazione dell'umore in senso depressivo causato da citochine infiammatorie.

Del resto, il legame tra alterazioni infiammatorie e depressione è stato da tempo indagato soprattutto dal gruppo del belga Michael Maes, che, fin dai primi anni '90, ha ipotizzato che l'IL-1 e l'IL-6 potessero contribuire alle modificazioni umorali della depressione maggiore.

A riprova di questa relazione tra infiammazione e depressione studi recenti su *Biological Psychiatry* dello stesso Maes e di altri dimostrano che manifestazione depressive possono essere il risultato della terapia con sostanze immunitarie, come nel caso della terapia interferonica per l'epatite C.

(f.b.)

Ormoni, cervello e immunità

È noto che lo stress è un potente disturbatore della produzione di ormoni sessuali, nel maschio e nella femmina. Un eccesso di CRH, l'ormone cerebrale che attiva l'asse dello stress, inibisce il GnRH (l'ormone che rilascia le gonadotropine) e quindi la produzione di ormoni sessuali, maschili e femminili. Questo comporta problemi immediatamente visibili nella sfera sessuale e riproduttiva: assenza di mestruazioni nelle donne (amenorrea), riduzione del desiderio sessuale in entrambi i sessi, impotenza e riduzione della conta degli spermatozoi nei maschi. Ma causa anche alterazioni meno visibili a livello del sistema immunitario, che è fortemente influenzato dagli ormoni sessuali. Le conseguenze possono essere malattie autoimmuni e cioè causate dal sistema immunitario medesimo.

C'è però un altro aspetto, meno noto. Il cervello è anche una grande ghiandola endocrina.

Nell'ultimo decennio è venuta la dimostrazione inequivocabile che il cervello umano, al pari di quello degli altri mammiferi, possiede tutta la strumentazione enzimatica necessaria per sintetizzare direttamente ormoni.

Molto studiato è il Deidroepiandrosterone (DHEA in sigla), che viene sintetizzato nel cervello, nei testicoli e nell'ovaio e infine anche nelle surrenali. L'ormone, che sembra avere effetti significativi sull'immunità, funziona anche da precursore per la sintesi di estrogeni e testosterone.

La sintesi di Dhea nelle surrenali, che è fondamentale soprattutto per le donne, perché costituisce una parte rilevante delle fonti di androgeni nella femmina, viene sollecitata dall'ormone adrenocorticotropico (Acth), ma, probabilmente, anche da altri fattori ipofisari ancora sconosciuti. Nel 1981, nell'animale da laboratorio, è stato dimostrato per la prima volta che l'ormone viene prodotto nel cervello. Ma solo molto recentemente si è avuta la dimostrazione definitiva che le cellule nervose, soprattutto astrociti e neuroni dell'ippocampo, sono grandi produttori di Dhea e più in generale si è dimostrata la capacità di sintesi di tutta la catena degli ormoni sessuali da parte del cervello di scimmia e umano.

Nel cervello, la concentrazione di Dhea è più di 6 volte quella che si riscontra nel sangue. Nella nostra testa l'ormone svolge, probabilmente, funzioni rilevanti sia riguardo all'umore (come antidepressivo e ansiolitico) sia riguardo alla performance cognitiva (memoria). Il Dhea, infatti,

contrasta l'eccitabilità nervosa prodotta dal glutammato: ha quindi un effetto anti-ansia e di protezione dell'ippocampo dagli effetti tossici dell'eccesso di cortisolo.

Questa funzione controregolatoria del cortisolo, probabilmente, è all'origine della capacità dimostrata di stimolare la risposta immunitaria, riequilibrandone i circuiti.

Frequente è il riscontro di un deficit di Dhea in malattie autoimmuni: soprattutto Lupus eritematoso sistemico, che è una malattia che colpisce prevalentemente la donna giovane.

Ma più in generale gli ormoni, anche di origine ipofisaria, hanno effetti documentati sull'immunità, stimolandola o deprimendola. (*francesco bottaccioli*)

Per saperne di più

Ader, Felten, Cohen, *Psychoneuroimmunology*, III ed., Academic Press, S. Diego, 2001

F. Bottaccioli, *Psiconeuroendocrinoimmunologia*, nuova edizione, Red, Milano 2005

www.psychosomaticmedicine.org